

Der Einfluß von Kastanienextrakt-, Rutin-
und Azulenbädern auf den Katecholamin-
und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren

von

SHAVIR BASTANI

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Der Einfluß von Kastanienextrakt-, Rutin- und Azulenbädern auf
den Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Shavir Bastani
aus

Yazd /Iran
1959

5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1959

Inhaltsverzeichnis

Problematik	4
Eigene Versuche	7
Methodik	7
Versuchsreihen	8
Statistische Auswertung	28
Diskussion	39
Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	42

Problematik

In früheren Arbeiten haben M a t h i e s und Mitarbeiter ¹⁻⁷ die Wirkungsweise hyaluronidasehemmender Substanzen am Beispiel der Salicylate, des Chloraethylbenzmethoxazons, des Phenylbutazons, der Glucocorticoide und der Moorbäder untersucht. Sie fanden hierbei, daß der hyaluronidasehemmende Effekt dieser Stoffe und antirheumatischer Behandlungsmethoden an eine Nebennierenmarkaktivierung gebunden ist. Im einzelnen haben die Versuche gezeigt, daß der hyaluronidasehemmende Effekt dieser Stoffe bei adrenalectomierten Ratten ausbleibt, bei hypophysektomierten Tieren dagegen erhalten ist. Diese Versuchsergebnisse besagen zunächst, daß die Anwesenheit der Nebenniere für das Zustandekommen der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität erforderlich zu sein scheint. Durch Versuche von D o m e n j o z ⁸ und M a t h i e s ⁹ konnte gezeigt werden, daß der Ascorbinsäuredepletionseffekt hyaluronidasehemmender Substanzen, der bei intakten Ratten eine Aktivierung der Nebennierenrinde beweist, bei hypophysektomierten Tieren nicht vorhanden ist. Da jedoch nach den oben genannten Untersuchungen bei hypophysektomierten Tieren trotz mangelnder Nebennierenrindenaktivierung die hyaluronidasehemmende Wirkung in vollem Ausmaß erhalten bleibt, scheidet eine Nebennierenrindenfunktion als eine Vorbedingung für das Zustandekommen einer in vivo Hyaluronidasehemmung aus. Da aber die Nebenniere als solche dennoch für das Zustandekommen des hyaluronidasehemmenden Effektes erforderlich zu sein scheint, wurde angenommen, daß die hyaluronidasehemmenden Substanzen über eine Nebennierenmarkaktivierung wirksam werden. Diese Annahme wurde durch Untersuchungen von M a t h i e s ¹⁰, M a t h i e s und Mitarbeitern ¹¹, S c h e u f e l e ¹² und S c h m i d t ¹³ gestützt, nach denen die Nebennierenmarkkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin nicht nur bei intakten, sondern auch bei adrenalectomierten Ratten eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität in gleicher Größenordnung wie nach den untersuchten Antirheumatika bei intakten Ratten bewirken. Hierbei scheint eine Katecholamin-

menge von etwa 1 g / 100 g Ratte ausreichend zu sein, um mit Sicherheit einen maximalen hyaluronidasehemmenden Effekt erzielen zu lassen. Adrenalin und Noradrenalin sind in gleicher Dosierung annähernd gleich wirksam. Interessant ist hierbei, daß die Arbeiten von Mathies¹⁰, Scheufele¹² und Schlierf¹⁴ gezeigt haben, daß insofern keine direkte Katecholaminwirkung vorliegt, als eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität erst dann eintritt, wenn das durch die Katecholaminausschüttung vorübergehend erhöhte Katecholaminblutspiegelniveau wieder auf niedrigere Werte absinkt. Mathies und Mitarbeiter^{3-5, 15-17} konnten durch Bestimmungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren nach Applikation hyaluronidasehemmender Substanzen die Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere indirekt sichtbar machen. Hierbei waren zwei Wirkungstypen zu unterscheiden. Bei der Acetylsalicylsäure und beim Hydrocortison⁵ beispielsweise zeigte ein deutliches Absinken des Katecholamingehaltes der Nebenniere eine Ausschüttung der Katecholamine hauptsächlich auf Kosten des Normaldepots, wobei eine quantitative Aussage nicht gemacht werden kann, da der Katecholaminabfall aus Ausschüttung und gleichzeitiger Neubildung resultiert. Jedoch liegt die ausgeschüttete Katecholaminmenge mit Sicherheit über der nach Versuchen von Mathies¹⁰ Scheufele¹² und Schmidt¹³ als notwendig erachteten Dosis, die für einen hyaluronidasehemmenden Effekt erforderlich ist. Beim Phenylbutazon⁴ und Oestroneulfat (Mathies¹⁸ und Schub¹⁹) kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Katecholamingehaltes der Nebenniere mit einem anschließenden Abfall auf den Normalwert. Bei diesen Substanzen ist demnach eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark vorwiegend auf Kosten einer Neubildung der Nebennierenmarkhormone anzunehmen. Kombinierte Wirkungen liegen anscheinend bei Moorbädern vor (16, 17, 20), die periodische Anstiege über den Normalgehalt und Abfälle unter das Normalniveau zeigen.

Die von Mathies und Mitarbeitern^{7, 9, 16, 17} durchgeführten Versuche zeigen, daß durch Bestimmungen des Katecholamin- und Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere und der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität die Möglichkeit eines Wirkungsnachweises von Bädern auf Nebennierenmark und -rinde gegeben ist, wobei eine Ne-

bennierenmarkaktivierung für den hyaluronidasehemmenden Effekt nach den oben zitierten Versuchen maßgebend ist. Von Mathies und Gareissen²¹, sowie Mathies, Helmbold und Solhdju²² wurde übrigens auch durch die genannten Bestimmungen die perkutane Wirksamkeit von Schwefelbädern nachgewiesen.

In der vorgelegten Arbeit sollte versucht werden, den Einfluß von Roßkastanienextrakt und Rutin auf den Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren bei perkutaner Anwendung sichtbar zu machen. Die hyaluronidasehemmende Wirkung von Roßkastanienextrakt und Rutin bei parenteraler Applikation ist nach Giggelberger²³, Giggelberger und Kleibel²⁴ bzw. Karrer, Usteri und Camerino²⁵ bekannt. Die perkutane Wirksamkeit dieser Stoffe hinsichtlich ihrer hyaluronidasehemmenden Wirkung wird von anderer Seite bearbeitet²⁶. Die perkutane Wirksamkeit durch Verabreichung von Roßkastanie und Rutin bei Applikation von Bädern interessiert insofern, als in letzter Zeit das sogenannte "Vitabad" auch zur Behandlung rheumatischer Beschwerden empfohlen wird. Die Bedeutung der Hyaluronidasehemmung als therapeutisch wichtiger Teileffekt antirheumatischer Behandlungsmethoden wurde in letzter Zeit von Mathies²⁷ unter Verwendung zahlreicher Literaturangaben herausgestellt. Das "Vitabad" enthält als Wirksubstanz neben Roßkastanienextrakt und Rutin, deren hyaluronidasehemmende Wirkung bei parenteraler Gabe, wie erwähnt, bereits bekannt ist, auch Azulen. In der Erkenntnis der Bedeutung der Nebennierenmarkaktivierung für das Auftreten des hyaluronidasehemmenden Effektes wurde der Katecholamingehalt der Nebenniere nach Verabreichung der Einzelkomponenten und des Gesamtextraktes bestimmt. Die angewandte Verdünnung ist weiter unten angegeben, wobei die Dosen der Einzelkomponenten dem prozentualen Anteil am Gesamtbadezusatz entsprechen. Da die angewandte Bestimmungsmethode gleichzeitig eine Ascorbinsäurebestimmung der Nebenniere gestattet, konnte auch der Einfluß auf die Nebennierenrinde studiert werden.

Eigene Versuche

Methodik

Die Versuche wurden an männlichen Ratten im Gewicht von 80 bis 140 g durchgeführt. Die Katecholamin- und Ascorbinsäurebestimmungen erfolgten nach der von Brügge mann, Karg und Käppeler²⁸ angegebenen Methode. Dabei wurden die Gesamtkatecholamine erfaßt, weil Adrenalin und Noradrenalin gleiche Extinktionswerte ergeben. Die Bestimmungen wurden folgendermaßen durchgeführt: Die Tiere wurden jeweils in bestimmten Zeitabständen nach einem 30 Minuten dauernden Bad von 35° C durch Dekapitation getötet und sofort die beiden Nebennieren mit dem umgebenden Fettgewebe herausgenommen. Nach Entfernung der Kapseln wurden die beiden Nebennieren gewogen und sofort in einem Zentrifugengläschen mit 5 ml 4%iger Trichloressigsäure, 50 mg Celite 535 und etwas Quarzsand zerrieben und 15 Minuten bei 4000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Dann wurden vom Zentrifugat zweimal 2 ccm in je ein Reagenzglas pipettiert und mit jeweils 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g ad 100 ml Aqua dest.) versetzt und geschüttelt. Innerhalb von 5 bis 10 Sekunden (!) danach wurden jeweils 0,1 ml Anilin (3 Vol.% in 9n H₂SO₄) dazugegeben und nach weiterem Schütteln wurden 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin in 2%iger Lösung von 9n H₂SO₄ zugesetzt. Anschließend wurden die Reagenzgläser der ersten Probe 5 Minuten in ein kochendes Wasserbad gestellt und dann in kaltem Wasserbad abgekühlt. Die Gläser der zweiten Probe kamen ungekocht ins kalte Wasserbad. Dann wurde in beide Gläser vorsichtig 5 ml 70%ige Schwefelsäure zugegeben und gut geschüttelt. Nach 5 Minuten wurde die Gläser aus dem Wasserbad genommen und die Extinktion mit Filter 530 mμ im Elko II-Photometer gegen Blindwert abgelesen. Der Blindwert wird durch die gleiche Methode aber ohne Drüse erhalten. Die Untersuchungsproben, die gekocht waren, dienten zur Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes, da durch die starke Erwärmung eine Oxydation und damit ein Farbumschlag erfolgt. Die photometrische Ablesung ergab in diesem Fall die Werte von Ascorbinsäure- und Katecholamingehalt zusammen. Die Ablesungswerte der nicht erwärmten Parallelproben ergaben die Werte für den Katecholamingehalt.

Zur Umrechnung der Extinktionswerte auf die enthaltene Katechol-

amin- und Ascorbinsäuremenge ist die Anfertigung einer Eichkurve notwendig. Sie wurde durch die Verwendung bestimmter Adrenalin- und Ascorbinsäuremengen im gleichen Verfahren ermittelt (Abb. 1).

Zur Badebehandlung wurden die Brust- und Bauchhaare der Ratten 24 Stunden vorher in Aethernarkose rasiert, bzw. zusätzlich mit Pilca entfernt. Beim Vitabad wurde die auch zur Therapie empfohlene Menge von 0,65 g in 10 Liter Wasser verwendet, bei den Bädern mit den Einzelsubstanzen die Mengen, die dem jeweiligen prozentualen Anteil der Komponenten im Vitabad entsprachen, und zwar Kastanienextrakt 9,75 mg in 10 l Wasser, Rutin 1,0725 mg in 10 l Wasser und Azulen 2,6 mg in 10 l Wasser.

1. Versuchsreihe

Zunächst wurden zur Bestimmung des Normalgehaltes der Nebenniere an Katecholaminen und Ascorbinsäure 5 unbehandelte Tiere dekapiert und die Nebennieren entfernt. Nach der oben angegebenen Methode wurde nun der Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt bestimmt. Die Ergebnisse dieser Bestimmungen zeigt Tabelle 1.

2. Versuchsreihe

Die Ratten wurden 24 Stunden vor der Badebehandlung wie oben angegeben vorbehandelt. Nach Feststellung des Gewichtes wurden sie in Drahtkäfige gesetzt und diese in den Badebehälter eingetaucht, so daß nur die Köpfe der Ratten aus der Flüssigkeit herausschauten. Der Inhalt des Badebehälters betrug 10 l Wasser, dem diesmal 9,75 mg Roßkastanienextrakt zugesetzt war. Die Temperatur der Lösung wurde während des 30 Minuten dauernden Bades auf 35° C gehalten. Der Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren wurde nach angegebener Methode zunächst unmittelbar im Anschluß an das Bad bestimmt, bei weiteren Teilversuchen in bestimmten späteren Zeitabständen.

Die unmittelbar nach dem Bad erhaltenen Werte zeigt Tabelle 2, die Ergebnisse 10 Minuten nach dem Bad zeigt Tabelle 3, 20 Minuten nach dem Bad Tabelle 4, 30 Minuten nach dem Bad Tabelle 5, 60 Minuten nach dem Bad Tabelle 6, 90 Minuten nach dem Bad Tabelle 7 und 120 Minuten nach dem Bad Tabelle 8. Eine kurvenmäßige Darstellung für den Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der ge-

samen Versuchsreihe zeigen Abbildung 2 und 3.

3. Versuchsreihe

Bei gleicher Methodik enthielt die Badeflüssigkeit diesmal 1,0725 mg Rutin in 10 l Wasser. Die Badedauer betrug ebenfalls 30 Minuten.

Die unmittelbar nach dem Bad erhaltenen Werte zeigt Tabelle 9, die Ergebnisse 10 Minuten nach dem Bad Tabelle 10, 20 Minuten nach dem Bad Tabelle 11, 30 Minuten nach dem Bad Tabelle 12, 60 Minuten nach dem Bad Tabelle 13, 90 Minuten nach dem Bad Tabelle 14, 120 Minuten nach dem Bad Tabelle 15.

Eine Zusammenfassung der gesamten Ergebnisse dieser Versuchsreihe findet sich in der graphischen Darstellung auf Abbildung 2 und 3.

4. Versuchsreihe

Gleiche Methodik. Die Badeflüssigkeit wurde diesmal durch Lösung von 2,6 mg Azulen in 10 l Wasser bereitet. Die Badedauer betrug ebenfalls 30 Minuten.

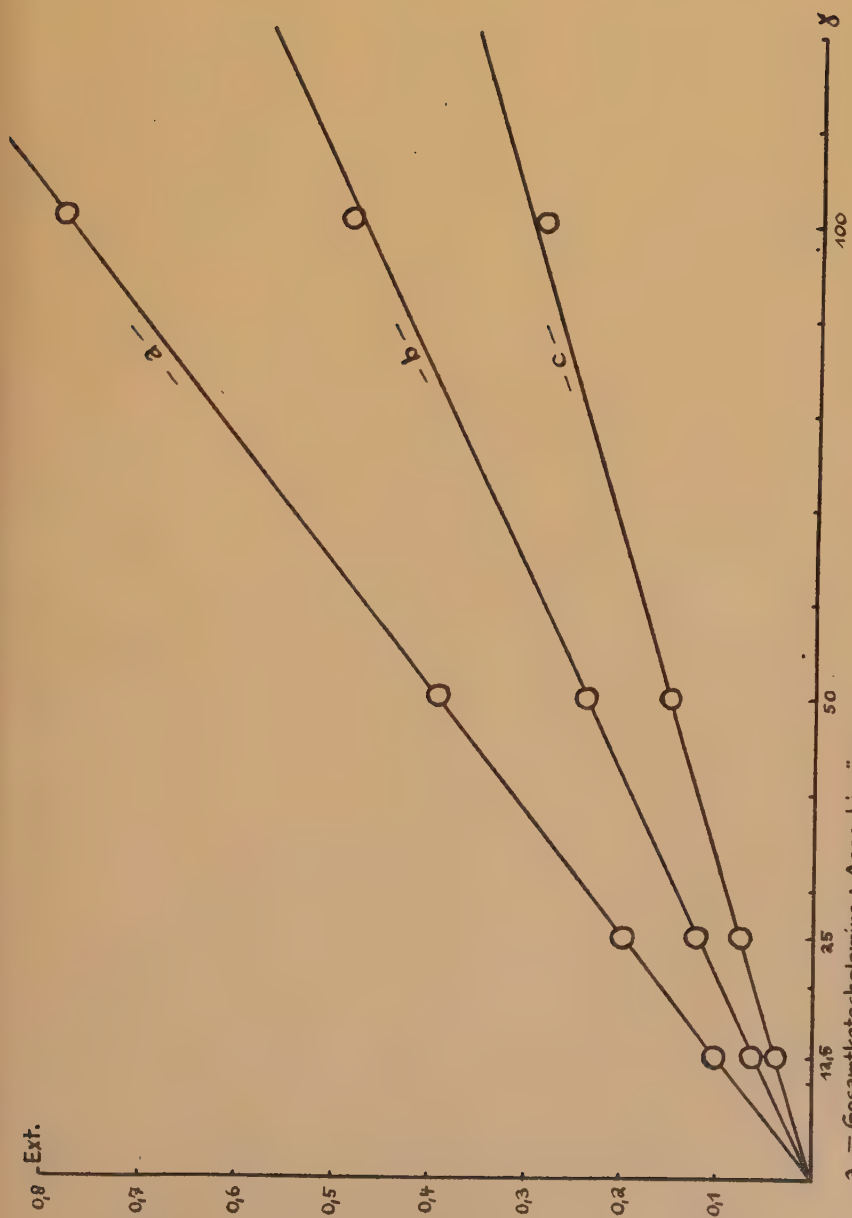
Die unmittelbar nach dem Bad erhaltenen Werte zeigt Tabelle 16, die Ergebnisse 10 Minuten nach dem Bad Tabelle 17, 20 Minuten nach dem Bad Tabelle 18, 30 Minuten nach dem Bad Tabelle 19, 60 Minuten nach dem Bad Tabelle 20, 90 Minuten nach dem Bad Tabelle 21 und 120 Minuten nach dem Bad Tabelle 22.

Die gesamten Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind ebenfalls in den Abbildungen 2 und 3 kurvenmäßig dargestellt.

5. Versuchsreihe

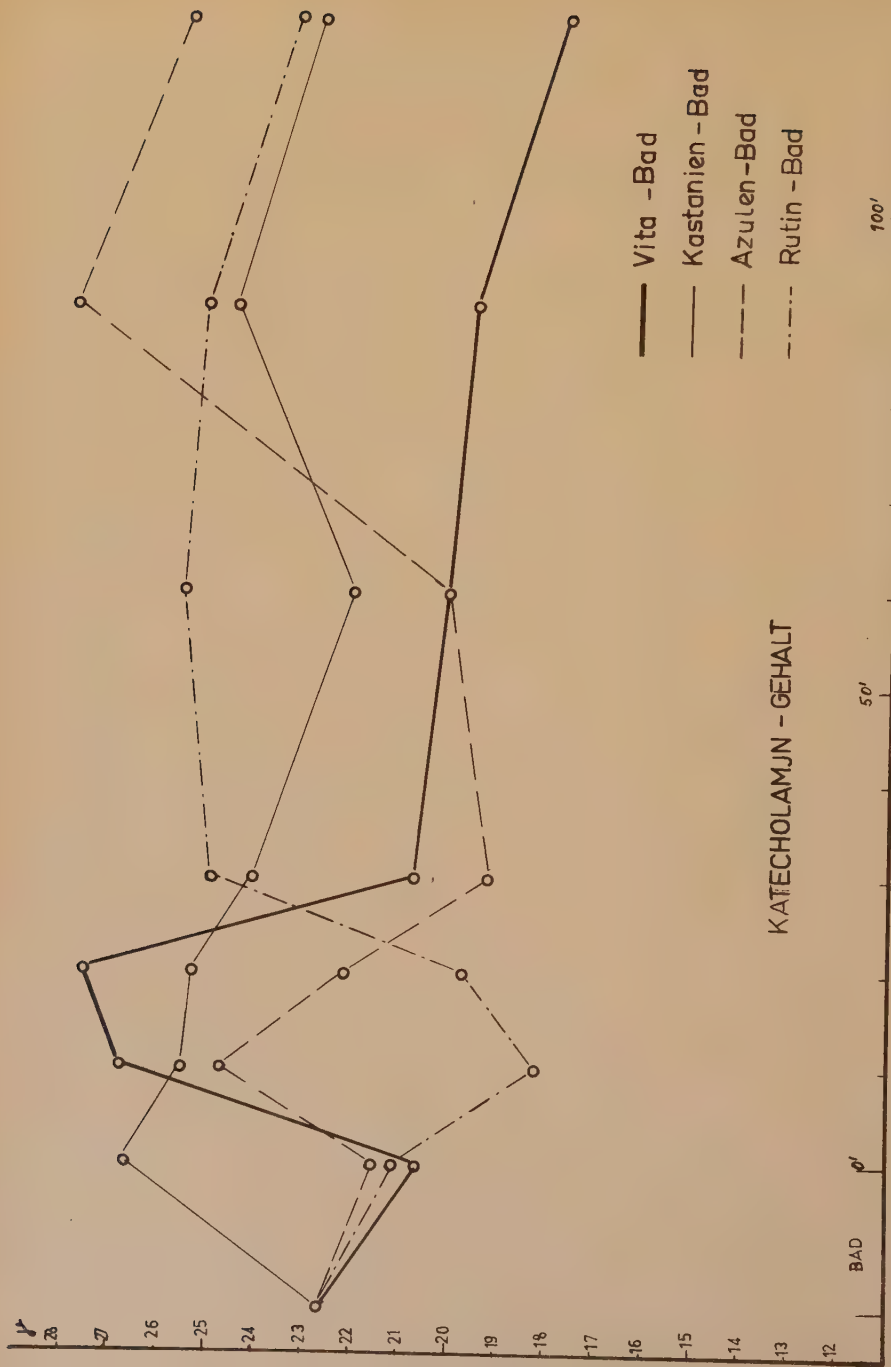
Die Versuche wurden nach der gleichen Methodik wie in den vorigen Reihen durchgeführt. Die Badeflüssigkeit enthielt diesmal die Menge von 0,65 g "Vitabad"-Lösung in 10 l Wasser.

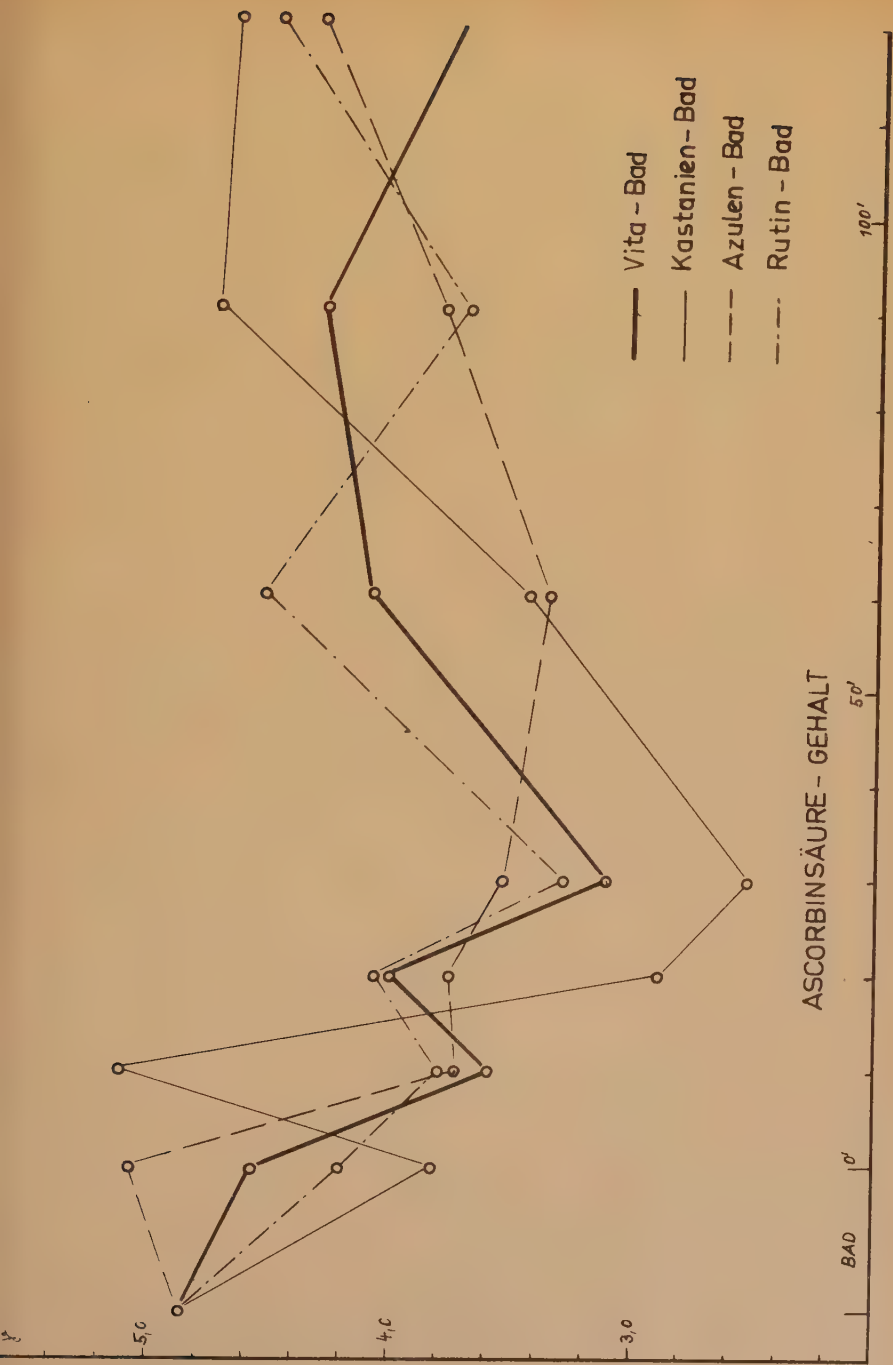
Die unmittelbar nach dem Bad erhaltenen Werte für den Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt zeigt Tabelle 23, die Ergebnisse 10 Minuten nach dem Bad Tabelle 24, 20 Minuten nach dem Bad Tabelle 25, 30 Minuten nach dem Bad Tabelle 26, 60 Minuten nach dem Bad Tabelle 27, 90 Minuten nach dem Bad Tabelle 28 und 120 Minuten nach dem Bad Tabelle 29. Die gesamten Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind ebenfalls in den Abbildungen 2 und 3 graphisch dargestellt.



a = Gesamtkatecholamine + Ascorbinsäure
 b = Gesamtkatecholamine
 c = Ascorbinsäure

Abb. I





Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. µ	Ascor. µ	Adren. µ/100g Tier	Ascor. µ/mg NN
3	120	27,9	0,486	0,131	0,355	27,5	133,75	22,75	4,76
4	120	18,4	0,374	0,129	0,245	27,5	92,25	22,91	5,01
15	110	24,8	0,465	0,134	0,331	28,5	124,40	25,90	5,01
166	130	19,0	0,370	0,127	0,243	26,5	91,55	20,38	4,81
167	120	21,4	0,390	0,121	0,269	26,0	101,15	21,66	4,72

T a b e l l e 1
(unbehandelte Tiere)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. µ	Ascor. µ	Adren. µ/100g Tier	Ascor. µ/mg NN
63	130	16,5	0,432	0,195	0,237	41,0	80,95	31,53	4,90
64	110	14,2	0,260	0,112	0,148	23,5	49,60	21,36	3,42
65	115	27,5	0,485	0,155	0,330	32,5	113,50	28,26	4,12
67	110	24,5	0,352	0,134	0,218	28,5	73,60	25,90	3,00
68	100	16,2	0,303	0,126	0,177	26,5	59,90	26,50	3,69

T a b e l l e 2
(0' nach 30' Kastanienextrakt-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/mg NN
57	115	16,2	0,430	0,141	0,289	30,0	95,60	26,08	5,90
66	115	32,5	0,586	0,119	0,467	25,5	159,95	22,17	4,92
69	110	22,0	0,470	0,142	0,328	30,0	112,10	27,27	5,09
70	110	20,5	0,450	0,146	0,304	31,5	104,20	28,63	5,08
71	130	22,9	0,460	0,145	0,315	30,5	107,25	23,46	4,68

T a b e l l e 3
(10' nach 30' Kastanienextrakt-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/mg NN
72	115	17,0	0,325	0,176	0,149	37,0	50,65	32,17	2,97
78	125	15,5	0,369	0,175	0,194	37,0	65,20	29,60	4,20
79	100	20,7	0,273	0,105	0,168	22,5	56,90	22,50	2,70
80	115	23,3	0,340	0,158	0,182	33,5	61,70	20,43	2,64
82	115	20,4	0,247	0,123	0,124	25,5	41,90	22,17	2,00

T a b e l l e 4
(20' nach 30' Kastanienextrakt-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
83	115	18,4	0,247	0,120	0,127	25,5	42,95	24,28	2,33
84	125	16,5	0,266	0,134	0,132	28,0	44,70	24,40	2,70
85	115	25,0	0,302	0,137	0,165	28,5	54,85	24,78	2,19
86	105	18,5	0,246	0,098	0,148	21,0	49,60	20,00	2,68
87	100	19,6	0,346	0,128	0,218	27,0	75,60	27,00	3,75

T a b e l l e 5
(30' nach 30' Kastanienextrakt-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
73	110	20,0	0,293	0,115	0,178	24,5	59,60	22,27	2,98
74	100	18,5	0,348	0,101	0,247	24,0	84,45	24,00	4,55
75	120	20,4	0,323	0,108	0,215	25,0	73,25	19,16	3,59
76	125	28,0	0,372	0,118	0,254	25,5	86,90	20,40	3,10
77	105	21,4	0,313	0,119	0,194	25,5	65,90	24,28	3,07

T a b e l l e 6
(60' nach 30' Kastanienextrakt-Bad)

Tier Nr. .	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/mg NN
58	120	19,5	0,419	0,125	0,294	26,5	101,20	22,08	5,18
59	125	20,9	0,419	0,124	0,295	26,0	101,50	20,80	4,85
60	110	18,2	0,442	0,144	0,298	30,5	102,40	27,72	5,62
61	115	17,5	0,320	0,120	0,200	26,0	68,00	22,60	3,88
62	110	22,5	0,431	0,154	0,277	32,5	94,95	29,54	4,22

T a b e l l e 7
(90' nach 30' Kastanienextrakt-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/mg NN
88	125	23,4	0,475	0,123	0,352	26,5	121,10	21,20	5,17
89	120	21,2	0,375	0,112	0,263	24,0	90,05	20,00	4,27
90	130	29,0	0,559	0,145	0,414	31,0	141,40	23,83	4,80
91	110	25,0	0,450	0,113	0,337	24,0	115,95	21,81	4,63
92	120	22,8	0,455	0,155	0,300	33,0	103,00	27,50	4,51

T a b e l l e 8
(120' nach 30' Kastanienextrakt-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/mg NN
138	125	28,4	0,540	0,124	0,416	26,5	142,10	21,20	5,00
139	120	21,6	0,432	0,124	0,308	26,5	105,10	22,08	4,86
140	120	21,0	0,399	0,106	0,293	23,0	100,90	17,50	4,80
141	115	23,0	0,315	0,120	0,195	25,5	66,25	22,17	2,88
143	135	21,0	0,340	0,121	0,219	26,0	74,65	22,60	3,55

T a b e l l e 9
(0' nach 30' Rutin-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/mg NN
135	90	27,0	0,352	0,072	0,280	16,0	96,00	17,77	3,55
136	125	36,2	0,539	0,097	0,432	22,0	147,70	17,60	4,08
137	120	23,5	0,366	0,100	0,266	22,0	91,10	18,33	3,87
142	130	21,0	0,392	0,133	0,259	28,0	88,65	20,00	4,22
144	140	30,5	0,410	0,115	0,295	25,0	101,50	17,85	3,32

T a b e l l e 10
(10' nach 30' Rutin-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. µ	Ascor. µ	Adren. µ/100g Tier	Ascor. µ/mg NN
131	115	27,0	0,472	0,101	0,371	22,0	127,80	19,13	4,80
132	130	27,2	0,441	0,106	0,335	23,0	115,25	17,61	4,23
133	135	20,8	0,366	0,111	0,255	24,0	87,25	17,77	4,19
134	120	19,0	0,369	0,166	0,203	34,5	69,05	25,41	3,63
145	125	24,0	0,360	0,109	0,251	23,5	85,85	18,80	3,57

T a b e l l e 11
(20' nach 30' Rutin-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. µ	Ascor. µ	Adren. µ/100g Tier	Ascor. µ/mg NN
130	130	25,0	0,370	0,123	0,247	26,0	84,45	20,00	3,37
152	85	23,0	0,338	0,106	0,232	23,0	79,20	27,05	3,44
153	90	14,0	0,240	0,095	0,145	20,5	49,25	22,77	3,51
154	90	22,0	0,332	0,120	0,212	26,0	72,20	28,88	3,27
155	100	27,0	0,352	0,120	0,232	26,0	79,20	26,00	2,90

T a b e l l e 12
(30' nach 30' Rutin-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
156	125	28,0	0,533	0,155	0,378	33,0	129,90	26,40	4,63
157	105	15,5	0,334	0,125	0,209	26,5	71,15	25,23	4,59
158	110	16,5	0,380	0,142	0,238	30,0	80,60	27,27	4,88
159	135	29,6	0,462	0,131	0,331	28,0	113,85	20,81	3,87
160	140	20,8	0,475	0,185	0,290	39,0	100,00	27,85	4,80

T a b e l l e 13
(60' nach 30' Rutin-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
147	95	20,5	0,350	0,103	0,247	22,0	84,45	23,15	4,11
148	85	24,0	0,332	0,073	0,259	17,5	87,15	20,58	3,63
149	105	26,0	0,430	0,148	0,282	31,5	96,70	30,00	3,71
150	100	25,5	0,388	0,106	0,282	23,0	96,70	23,00	3,79
151	90	21,5	0,335	0,123	0,212	26,0	72,20	28,88	3,35

T a b e l l e 14
(90' nach 30' Rutin-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. µ	Ascor. µ	Adren. µ/100g Tier	Ascor. µ/mg NN
161	125	16,6	0,380	0,132	0,248	28,0	84,10	22,40	5,06
162	110	18,4	0,355	0,101	0,254	22,0	86,90	20,00	4,72
163	135	23,0	0,450	0,172	0,278	36,0	94,60	26,66	4,11
164	125	29,0	0,440	0,130	0,311	27,5	106,50	22,00	3,67
165	130	23,7	0,500	0,157	0,343	33,0	118,05	25,38	4,98

T a b e l l e 15
(120' nach 30' Rutin-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. µ	Ascor. µ	Adren. µ/100g Tier	Ascor. µ/mg NN
116	125	22,1	0,482	0,123	0,359	26,0	123,2	20,80	5,52
115	130	31,0	0,520	0,170	0,350	36,0	120,5	25,38	3,88
127	130	23,0	0,510	0,117	0,393	25,0	134,9	19,24	5,86
128	125	25,0	0,452	0,120	0,332	25,5	114,2	20,40	4,56
129	125	20,0	0,455	0,129	0,325	27,5	112,1	22,00	5,60

T a b e l l e 16
(0' nach 30' Azulen-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
98	130	19,5	0,335	0,136	0,199	28,5	67,65	21,92	3,46
100	115	38,5	0,495	0,115	0,380	25,5	130,50	22,17	3,38
102	125	25,0	0,366	0,138	0,228	28,5	77,10	22,80	3,84
103	125	26,5	0,473	0,170	0,303	36,0	104,05	28,80	3,92
104	125	24,9	0,462	0,166	0,296	35,0	101,80	28,00	4,08

T a b e l l e 17
(10' nach 30' Azulen-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
93	125	25,5	0,422	0,148	0,274	31,5	94,10	25,20	3,69
94	140	27,5	0,465	0,176	0,289	37,0	99,60	26,42	3,62
95	115	32,2	0,460	0,108	0,352	23,5	121,10	20,43	3,76
96	115	25,0	0,345	0,098	0,247	21,0	84,45	18,26	3,37
97	135	28,0	0,495	0,132	0,363	28,0	124,20	20,74	4,43

T a b e l l e 18
(20' nach 30' Azulen-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/mg NN
122	125	33,0	0,399	0,125	0,274	26,5	94,10	21,20	2,85
123	125	24,0	0,367	0,105	0,262	22,5	89,70	18,00	3,73
124	130	21,0	0,322	0,098	0,224	21,5	77,45	16,54	3,68
125	125	21,0	0,325	0,110	0,215	24,0	73,25	19,20	3,48
126	120	20,0	0,356	0,120	0,236	25,5	80,60	21,25	4,03

T a b e l l e 19
(30' nach 30' Azulen-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. ♂	Ascor. ♂	Adren. ♂/100g Tier	Ascor. ♂/Mg NN
111	130	38,2	0,445	0,122	0,323	26,0	111,05	20,00	2,90
112	110	29,5	0,425	0,130	0,295	27,5	101,50	25,00	3,44
113	125	16,2	0,292	0,105	0,187	22,5	63,45	18,00	3,91
114	120	16,7	0,280	0,105	0,185	22,5	62,75	18,75	3,75
117	95	17,5	0,230	0,083	0,147	18,0	49,95	18,94	2,85

T a b e l l e 20
(60' nach 30' Azulen-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
106	125	15,5	0,355	0,151	0,204	34,0	69,40	27,20	4,47
107	110	18,0	0,302	0,145	0,157	30,5	53,45	27,72	2,96
108	125	30,2	0,508	0,178	0,330	37,5	113,50	30,00	3,75
109	110	21,2	0,428	0,170	0,258	36,0	78,60	32,73	3,70
110	130	20,2	0,385	0,136	0,249	28,0	85,15	21,53	4,21

T a b e l l e 21
(90' nach 30' Azulen-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
120	120	25,0	0,485	0,135	0,350	29,0	120,50	24,16	4,82
170	100	24,5	0,423	0,110	0,313	23,5	107,55	23,50	4,38
171	115	21,0	0,443	0,165	0,278	34,4	94,60	29,91	4,50
172	130	17,0	0,397	0,184	0,213	38,5	72,55	21,61	4,26
174	100	28,0	0,440	0,135	0,305	28,5	104,75	28,50	3,74

T a b e l l e 22
(120' nach 30' Azulen-Bad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
7	110	17,2	0,345	0,133	0,212	28,0	72,20	25,45	4,19
8	110	14,5	0,380	0,144	0,236	30,5	80,60	27,72	5,55
9	105	12,1	0,236	0,085	0,151	18,5	51,35	17,61	4,24
38	115	24,5	0,347	0,121	0,226	20,5	77,10	17,84	3,14
39	100	15,0	0,230	0,065	0,165	14,5	56,00	14,50	3,73

T a b e l l e 23
(0' nach 30' Vitabad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
40	120	26,0	0,445	0,155	0,290	33,0	100,00	27,50	3,84
41	110	26,5	0,362	0,145	0,217	31,0	73,95	28,18	2,79
42	95	22,5	0,361	0,108	0,253	23,0	86,55	24,31	3,84
45	95	26,5	0,435	0,117	0,318	25,0	108,60	31,05	4,09
46	120	21,0	0,340	0,130	0,210	27,5	71,50	22,91	3,40

T a b e l l e 24
(10' nach 30' Vitabad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
12	110	18,7	0,341	0,150	0,191	32,0	64,85	29,09	3,46
13	135	24,4	0,426	0,116	0,310	26,0	106,50	19,25	4,36
14	85	19,0	0,321	0,134	0,187	29,0	63,45	34,00	3,33
26	100	14,5	0,324	0,114	0,210	25,0	71,50	25,00	4,86
27	100	17,5	0,356	0,145	0,211	30,5	71,85	30,50	4,10

T a b e l l e 25
(20' nach 30' Vitabad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
28	120	21,0	0,350	0,146	0,204	31,0	69,40	25,83	3,30
29	110	31,0	0,340	0,111	0,229	24,0	78,15	21,81	2,52
30	115	23,5	0,317	0,080	0,237	17,5	80,95	15,21	3,44
43	105	20,5	0,260	0,070	0,190	15,5	64,50	14,76	3,14
44	120	20,0	0,315	0,124	0,191	26,0	64,85	21,66	3,24
49	120	20,2	0,289	0,106	0,183	33,0	62,35	19,16	3,08

T a b e l l e 26
(30' nach 30' Vitabad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
17	120	16,4	0,365	0,156	0,209	25,00	71,15	19,16	4,34
18	105	24,9	0,352	0,087	0,265	19,00	90,75	18,09	3,64
19	110	16,7	0,315	0,131	0,184	28,00	62,40	25,45	3,73
20	115	16,5	0,325	0,100	0,225	21,50	76,75	18,69	4,65
50	105	18,9	0,325	0,094	0,231	20,00	78,85	19,04	4,17

T a b e l l e 27
(60' nach 30' Vitabad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. g	Ascor. g	Adren. g/100g Tier	Ascor. g/mg NN
21	110	27,2	0,470	0,110	0,360	23,5	123,50	21,36	4,54
22	130	25,4	0,470	0,145	0,325	31,0	111,75	23,84	4,39
23	120	19,9	0,421	0,126	0,295	26,5	101,50	22,08	5,10
47	115	24,5	0,385	0,070	0,315	15,0	108,25	13,04	4,03
51	125	19,4	0,298	0,099	0,199	21,0	67,65	17,64	3,40

T a b e l l e 28
(90' nach 30' Vitabad)

Tier Nr.	Tier- Gew. g	NN-Gew. mg	Gesamt Ext.	Adren. Ext.	Ascor. Ext.	Adren. µ	Ascor. µ	Adren. µ/100g Tier	Ascor. µ/mg NN
52	120	14,5	0,298	0,101	0,197	23,5	66,95	19,58	4,61
53	105	19,5	0,229	0,089	0,140	19,0	47,50	18,09	2,43
54	115	23,0	0,359	0,083	0,276	18,0	94,60	15,65	4,11
55	135	23,5	0,379	0,112	0,267	24,0	91,45	17,77	3,89
56	135	20,7	0,339	0,111	0,228	24,0	77,10	17,77	3,72

T a b e l l e 29
(120' nach 30' Vitabad)

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse nahmen wir für den Adrenalin- und den Ascorbinsäuregehalt getrennt vor. Die Methode der Auswertung war jedoch in beiden Fällen die gleiche. Wir gingen bei der Auswertung von der folgenden Annahme aus. Die je 5 Versuchstiere, die zum gleichen Zeitpunkt t nach einem Bad in der gleichen Substanz dekapitiert wurden, faßten wir als Stichprobe aus einer Normalverteilung mit dem Erwartungswert $E(t)$ und der Varianz $\sigma^2(t)$ auf. Arithmetisches Mittel $\bar{x}_t$ und empirische Varianz s_t^2 der Meßwerte dieser 5 Tiere sind dann statistische Schätzwerte für die entsprechende Parameter dieser Normalverteilung. In den Tabellen 30-33 sind diese Schätzwerte zusammengestellt.

Aufgabe der statistischen Auswertung war es zu untersuchen, ob sich die Normalverteilungen, die zu den verschiedenen Zeitpunkten t gehören, voneinander unterscheiden. Es war somit zu prüfen, ob die Erwartungswerte $E(t)$ bzw. die Varianzen $\sigma^2(t)$ dieser Normalverteilungen voneinander verschieden sind, d.h. ob sie von dem Zeitpunkt t abhängig sind.

Zunächst wurde für jede Substanz das Verhalten der Varianzen $\sigma^2(t)$ unter Verwendung der Schätzwerte s_t^2 untersucht. Mit Hilfe des Bartlett-Testes prüften wir die Hypothese, daß diese Schätzwerte untereinander homogen seien, d.h. daß die Varianzen $\sigma^2(t)$ der übergeordneten Normalverteilungen vom Zeitpunkt t unabhängig seien. Besitzt die hierzu berechnete Prüfgröße χ_{emp}^2 in der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung von $n = 6$ Freiheitsgraden eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die größer ist als 5%, so liegt keine Veranlassung vor, diese Null-Hypothese zu verwerfen, d.h. es darf angenommen werden, daß die Varianzen s_t^2 untereinander homogen sind.

Das Ergebnis des Bartlett-Testes ist am Fuße der Tabellen 30-33 angegeben. In keinem Falle ist die Überschreitungswahrscheinlichkeit für die Prüfgröße kleiner als 5%; die verglichenen empirischen Varianzen können somit als homogen angesehen werden. Biologisch bedeutet dieses Ergebnis, daß die Variabilität zwischen den Versuchstieren hinsichtlich des Adrenalingehaltes bzw. des Ascorbin-

säuregehaltes vom Zeitpunkt der Bestimmung nicht wesentlich abhängt.

Ein Vergleich der im Anschluß an die verschiedenen Bäder beobachteten empirischen Varianzen legte die Vermutung nahe, daß die Varianzen σ^2 der einzelnen Normalverteilungen nicht nur von der Zeit t sondern auch noch von der Art des Bades unabhängig sind. Wir prüften diese Vermutung ebenfalls mit dem Bartlett-Test und erhielten die nachstehenden Ergebnisse:

Adrenalin:	$n = 27;$	$\chi^2_{\text{emp.}} = 26,856;$	$p = 30\%$
Ascorbinsäure:	$n = 27;$	$\chi^2_{\text{emp.}} = 27,470;$	$p = 30\%$

Die Prüfgröße $\chi^2_{\text{emp.}}$ ist hierbei wie Chi-Quadrat von $n = 27$ Freiheitsgraden verteilt. Da ihre Überschreitungswahrscheinlichkeit in beiden Fällen mindestens 30% beträgt, ist es berechtigt anzunehmen, daß die Normalverteilungen Varianzen σ^2 besitzen, die sowohl von der Art des Bades als auch dem Zeitpunkt der Bestimmung unabhängig sind. Dieses bedeutet, daß die biologische Variabilität zwischen den Tieren hinsichtlich des Adrenalin- und des Ascorbinsäuregehaltes nicht wesentlich durch die einzelnen Substanzen beeinflußt wird.

Auf Grund dieser Ergebnisse war nunmehr nur noch zu prüfen, ob zwischen den Erwartungswerten $E(t)$ der einzelnen Normalverteilungen Unterschiede bestehen, wozu einfache Varianz-Analysen angewandt werden konnten. Da die Varianzen nicht von der Art des Bades abhängen (s.o.), erschien es sinnvoll, zur Erhöhung der Präzision der statistischen Prüfung, eine einzige Varianz-Analyse zum Vergleich sämtlicher Mittelwerte durchzuführen, unabhängig von der Art des Bades. Diese Varianz-Analysen finden sich in der Tabelle 34. Es bedeutet in diesem Schema:

n :	Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
SAQ:	Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
MAQ:	Mittleres-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
$F_{\text{emp.}}$:	Varianz-Quotient zwischen den beiden Varianz-Komponenten
p :	Überschreitungswahrscheinlichkeit von $F_{\text{emp.}}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung.

Sowohl bei dem Adrenalin- als auch bei dem Ascorbinsäuregehalt besitzt der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kleiner als 0,1% ist. Es kann somit als statistisch gesichert gelten, daß die zu verschiedenen Zeiten und zu verschiedenen Bädern gehörigen Erwartungswerte $E(t)$ nicht alle gleich sind.

Neben den Tieren, bei denen die Bestimmung des Adrenalin- und Ascorbinsäuregehaltes nach einem Bad vorgenommen wurde, wurden auch noch 5 unbehandelte Tiere (Versuchsreihe 1) in den Versuch mit einbezogen. Für diese Tiere ergaben sich die nachstehenden Mittelwerte $\bar{x}$ und Varianzen s^2 .

<u>Adrenalin:</u> $\bar{x} = 22,74$ $s^2 = 4,143$	<u>Ascorbinsäure:</u> $\bar{x} = 4,862$ $s^2 = 0,01927$
--	--

Die Meßwerte dieser Normaltiere wurden in den Varianz-Analysen mit berücksichtigt.

Nachdem sich aus den Varianz-Analysen Unterschiede in den Erwartungswerten ergeben hatten, war anschließend zu prüfen, zwischen welchen Erwartungswerten $E(t)$ speziell solche Unterschiede vorliegen. Als Schätzwert für den Unterschied zwischen zwei Erwartungswerten $E(t_1)$ und $E(t_2)$, die zu den verschiedenen Zeitpunkten t_1 und t_2 gehören, dient die Differenz zwischen den zugehörigen Mittelwerten $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$.

Diese Differenzen sind in den Tabellen 35-38 oberhalb der Diagonalen angegeben. Die Werte entsprechen der Veränderung zu dem am Kopf einer Spalte angegebenen Zeitpunkt gegenüber dem am Anfang einer Zeile stehenden Zeitpunkt.

Zu prüfen war, welche dieser Mittelwertsdifferenzen als statistisch gesichert von 0 verschieden angesehen werden können. Diese Prüfung wurde mittels des Duncan-Testes durchgeführt, wobei, entsprechend dem Vorgehen bei den Varianz-Analysen, sämtliche Mittelwerte unabhängig von der zugehörigen Substanz miteinander verglichen wurden. Die Ergebnisse des Duncan-Testes, d.h. die jeweilige Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der behauptet werden kann, daß eine Mittelwertsdifferenz von 0 verschieden ist, ist in den Tabellen 35-38 angegeben,

soweit diese Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als 5% war. Nur in diesen Fällen kann als statistisch gesichert gelten, daß zwischen dem zu zwei verschiedenen Zeitpunkten beobachteten Adrenalin- oder Ascorbinsäuregehalt Unterschiede bestehen. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten finden sich unterhalb der Diagonalen, sie beziehen sich jeweils auf den Unterschied zwischen den am Kopf der Spalte und dem am Anfang der Zeile stehenden Zeitpunkten.

Die mit "vBd" (vor dem Bad) gekennzeichneten Werte beziehen sich auf die unbehandelten Normaltiere.

Zeit- punkt	N	Adrenalin		Ascorbinsäure	
		$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}$	s^2
0'	5	26,72	13,5920	3,826	0,52638
10'	5	25,54	7,0230	5,134	0,21088
20'	5	25,38	26,8820	2,902	0,81491
30'	5	24,10	6,4600	2,730	0,57287
60'	5	22,04	4,9430	3,458	0,42927
90'	5	24,54	14,5730	4,750	0,49740
120'	5	22,86	8,6180	4,676	0,11348

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 4,273;$
 $p = 50\%$

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 3,749;$
 $p = 70\%$

T a b e l l e 30
 (Versuchsreihe 2 - Kastanienextraktbad)

Zeit- punkt	N	Adrenalin		Ascorbinsäure	
		$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}$	s^2
0'	5	21,12	4,3570	4,218	0,89972
10'	5	18,32	0,9470	3,808	0,13807
20'	5	19,74	10,4180	4,084	0,25388
30'	5	24,96	12,6130	3,298	0,05737
60'	5	25,52	7,9970	4,554	0,16043
90'	5	25,14	16,6780	3,718	0,07552
120'	5	23,30	7,3400	4,510	0,36105

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 7,588;$
 $p = 20\%$

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 11,152$
 $p = 5\%$

T a b e l l e 31
 (Versuchsreihe 3 - Rutinbad)

Zeitpunkt	N	Adrenalin		Ascorbinsäure	
		$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}$	s^2
0'	5	21,56	5,6080	5,084	0,69568
10'	5	24,74	11,3480	3,736	0,09148
20'	5	22,20	11,8350	3,774	0,15613
30'	5	19,22	4,1820	3,554	0,19363
60'	5	20,14	7,8880	3,370	0,24018
90'	5	27,82	17,2270	3,818	0,52244
120'	5	25,54	12,3130	4,340	0,15600

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 2,879;$
 $p = 80\%$

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 5,571$
 $p = 30\%$

T a b e l l e 32
 (Versuchsreihe 4 - Azulenbad)

Zeitpunkt	N	Adrenalin		Ascorbinsäure	
		$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}$	s^2
0'	5	20,62	32,1170	4,170	0,79105
10'	5	26,80	10,6000	3,600	0,26375
20'	5	27,58	31,8170	4,022	0,40432
30'	5	20,74	15,1780	3,116	0,12768
60'	5	20,10	9,2850	4,106	0,17833
90'	5	19,58	18,6720	4,308	0,36267
120'	5	17,80	1,9350	3,752	0,65802

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 8,172;$
 $p = 20\%$

$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 4,948;$
 $p = 50\%$

T a b e l l e 33
 (Versuchsreihe 5 - Vitabad)

A d r e n a l i n

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Stufen	28	1.163,444	41,5516	3,58	0,1%
Innerhalb Stufen	116	1.346,356	11,6065		
Gesamt-Varianz	144	2.509,800	17,4292		

A s c o r b i n s ä u r e

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Stufen	28	52,91322	1,88976	5,82	0,1%
Innerhalb Stufen	116	37,68790	0,32490		
Gesamt-Varianz	144	90,60112	0,62918		

T a b e l l e 34
(Varianzanalyse)

Katecholamingehalt

	vBd	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
vBd		3,98	2,80	2,64	1,36	-0,70	1,80	0,12
0'	-		-1,18	-1,34	-2,62	-4,68	-2,18	-3,86
10'	-	-		-0,16	-1,44	-3,50	-1,00	-2,68
20'	-	-	-		-1,28	-3,34	-0,84	-2,52
30'	-	-	-	-		-2,06	0,44	-1,24
60'	-	-	-	-	-		2,50	0,82
90'	-	-	-	-	-	-		-1,68
120'	-	-	-	-	-	-	-	

Ascorbinsäuregehalt

	vBd	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
vBd		-1,03	0,27	-1,96	-2,13	-1,40	-0,11	-0,18
0'	5,0%		1,31	-0,92	-1,10	-0,37	0,92	0,85
10'	-	1,0%		-2,23	-2,40	-1,68	-0,38	-0,46
20'	1,0%	5,0%	1,0%		-0,17	0,56	1,85	1,77
30'	1,0%	5,0%	1,0%	-		0,73	2,02	1,95
60'	1,0%	-	1,0%	-	-		1,29	1,22
90'	-	5,0%	-	1,0%	1,0%	1,0%		-0,07
120'	-	-	-	1,0%	1,0%	5,0%	-	

T a b e l l e 35
(Kastanienextrakt-Bad)

Katecholamingehalt							
vBD	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
vBD	-1,62	-4,42	-3,00	2,22	2,78	2,40	2,56
0'	-	-2,80	-1,38	3,84	4,40	4,02	2,18
10'	-	-	1,42	6,64	7,20	6,82	4,98
20'	-	-	-	5,22	5,78	5,40	3,56
30'	-	-	5,0%	5,0%	0,56	0,18	-1,66
60'	-	-	1,0%	5,0%	-	-0,38	-2,22
90'	-	-	1,0%	5,0%	-	-	-1,84
120'	-	-	-	-	-	-	-

Ascorbinsäuregehalt							
vBd	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
vBd	-0,64	-1,05	-0,78	-1,56	-0,31	-1,14	0,35
0'	5,0%	-0,41	-0,13	-0,92	0,34	-0,50	0,29
10'	1,0%	-	0,28	-0,51	0,75	-0,09	0,70
20'	5,0%	-	-	-0,79	0,47	-0,37	0,43
30'	1,0%	5,0%	-	-	1,26	-0,42	1,21
60'	-	-	-	1,0%	-	-0,84	-0,04
90'	1,0%	-	-	-	-	-	0,79
120'	-	-	-	1,0%	-	-	-

T a b e l l e 36
(Rutinbad)

Katecholaminingehalt								
vBd	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'	
vBd	-1,18	2,00	-0,54	-3,52	-2,60	5,0	2,80	
0'	-	3,18	0,64	-2,34	-1,42	6,26	3,98	
10'	-	-	-2,54	-5,52	-4,60	3,08	0,80	
20'	-	-	-	-2,98	-2,06	5,62	3,34	
30'	-	-	5,0%	-	0,92	8,60	6,32	
60'	-	-	-	-	-	7,68	5,40	
90'	-	5,0%	-	5,0%	1,0%	1,0%	-2,28	
120'	-	-	-	-	5,0%	5,0%	-	

Ascorbinsäuregehalt								
vBd	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'	
vBd	0,22	-1,12	-1,09	-1,31	-1,49	-1,04	-0,52	
0'	-	-1,35	-1,31	-1,53	-1,71	-1,27	-0,74	
10'	1,0%	1,0%	0,04	-0,18	-0,37	0,08	0,60	
20'	1,0%	1,0%	-	-0,22	-0,40	0,04	0,57	
30'	1,0%	1,0%	-	-	-0,18	0,26	0,79	
60'	1,0%	1,0%	-	-	-	0,45	0,97	
90'	1,0%	1,0%	-	-	-	-	0,52	
120'	-	-	-	-	5,0%	-	-	

T a b e l l e 37
(Azulenbad)

		Katecholamingehalt						
	vBd	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
vBd		-2,12	4,06	4,84	-2,00	-2,64	-3,16	-4,94
0'	-		6,18	6,96	0,12	-0,52	-1,04	-2,82
10'	-	5,0%		0,78	-6,06	-6,70	-7,22	-9,00
20'	-	1,0%	-		-6,84	-7,48	-8,00	-9,78
30'	-	-	5,0%	1,0%		-0,64	-1,16	-2,94
60'	-	-	5,0%	1,0%	-		-0,52	-2,30
90'	-	-	1,0%	1,0%	-	-		-1,78
120'	-	-	1,0%	1,0%	-	-	-	

		Ascorbinsäuregehalt						
	vBd	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
vBd		-0,69	-1,26	-0,84	-1,74	-0,75	-0,55	-1,11
0'	5,0%		-0,57	-0,15	-1,05	-0,06	0,14	-0,42
10'	1,0%	-		0,42	-0,48	0,51	0,71	0,15
20'	5,0%	-	-		-0,91	0,08	0,29	-0,27
30'	1,0%	5,0%	-	5,0%		0,99	1,19	0,64
60'	5,0%	-	-	-	5,0%		0,20	-0,35
90'	-	-	-	-	1,0%	-		-0,56
120'	1,0%	-	-	-	-	-	-	

T a b e l l e 38
(Vitabad)

D i s k u s s i o n

Es wurde zunächst der Katecholamingehalt der Nebennieren nach Bädern von Roßkastanienextrakt, Rutin und Azulen, sowie einer Kombination dieser drei Einzelkomponenten, wie sie im sogenannten "Vitabad" vorliegt, bestimmt. Der Kurvenverlauf der Einzelkomponenten sowie der Kombination der geprüften Substanzen zeigte ein unterschiedliches Verhalten. In jedem Falle wurde jedoch ein statistisch gesicherter Einfluß auf die Nebennierenmarkaktivität festgestellt. Ein Anstieg des Katecholamingehaltes während des 30 Minuten dauernden Bades bei 35° C, wie wir ihn bei bestimmten Moorbädern beobachten konnten, wurde nur beim Roßkastanienextrakt beobachtet. Gegenüber einem Normalwert von 22,74 μ kommt ein Anstieg während des Bades auf 26,72 μ zustande, dem im Verlauf der weiteren 60 Minuten ein Abfall auf 22,0 μ folgt. Damit werden vermutlich - wenn man eine etwaige gleichzeitige Neubildung berücksichtigt - mindestens etwa 4,68 μ im Verlauf dieser 60 Minuten ausgeschüttet. Nach einem erneuten Anstieg auf 24,54 μ bei 90 Minuten nach Ende des Bades erfolgt im Verlauf weiterer 30 Minuten wiederum ein geringer Abfall auf 22,86 μ . Nach den eingangs erwähnten Untersuchungen von Mathies und Mitarbeitern^{10, 11} dürfte zumindest die Differenz von 4,7 μ ausreichend sein, um eine Hyaluronidasehemmung sichtbar werden zu lassen. Beim Rutin erfolgt die deutlichste Katecholaminausschüttung im Verlauf der ersten 10 Minuten nach Ende des Bades, wobei die Differenz gegenüber dem Ausgangswert 4,42 μ beträgt. Im Anschluß daran erfolgt ein deutlicher Anstieg über das Normalniveau während der gesamten Versuchsdauer von 120 Minuten mit einem Maximum von 25,52 μ nach 60 Minuten nach Beendigung des Bades. Nach Untersuchungsergebnissen von Mathies, Biecheler und Hartmann⁴ und Schub¹⁹, die diese mit Phenylbutazon bzw. Oestransulfat durchführten, ist anzunehmen, daß auch während dieser Phase einer deutlichen Neubildung der Katecholamine in der Nebenniere bereits eine Katecholaminausschüttung der überschüssig gebildeten Menge stattfindet.

Das Azulenbad zeigt einen Anstieg über das Normalniveau im Anschluß (10 Min. nach) an das Bad mit einem nachfolgenden Abfall auf 19,22 μ 30 Minuten nach Ende des Bades. Die Differenz und da-

mit die Mindestausschüttung beträgt 5,52g. Später erfolgt ein Anstieg über das Normalniveau bis auf 27,82g 90 Minuten nach Ende des Bades.

Das Verhalten der Katecholaminwerte nach Bädern in der Kombination der drei Einzelkomponenten resultiert nicht aus den bei den einzelnen Bestandteilen gefunden Werten im Sinne einer Addition bzw. Subtraktion. Hierfür müssen u.a. unterschiedliche Resorptionsverhältnisse bei den einzelnen Stoffen im Gesamtbad gegenüber den Bädern mit nur einem Wirkstoff verantwortlich gemacht werden. Außerdem dürften hier auch nicht näher bekannte Faktoren eine Rolle spielen. Dennoch zeigt die Kombination der Wirkstoffe im beobachteten Zeitraum von 120 Minuten sowohl den höchsten Anstieg im Sinne einer Neubildung bis 27,58g 20 Minuten nach Ende des Bades, als auch den tiefsten Abfall unter den Normalwert im Sinne einer Ausschüttung von 17,80g 120 Minuten nach Ende des Bades. Die Differenz von höchstem und niedrigstem Wert beträgt damit 9,78g im Zeitraum von 100 Minuten.

Nach diesen Ergebnissen ist eine hyaluronidasehemmende Wirkung der Badeapplikation sowohl des Kastanienextraktes, des Rutins und des Azulens, als auch der Kombination dieser Stoffe in Form des "Vitabades" anzunehmen. Der von B ö h m e²⁶ geführte direkte Nachweis der Hyaluronidasehemmung bestätigt diese Annahme.

Die Bestimmungen des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere zeigen einen statistisch signifikanten Abfall, der im Sinne des Depletionseffektes als Aktivierung der Nebennierenrinde zu deuten ist. Die Minimalwerte wurden zwischen 30 und 60 Minuten nach Beendigung des Bades gemessen. Nach den eingangs erwähnten Untersuchungen von M a t h i e s und Mitarbeitern hat die Aktivierung der Nebennierenrinde jedoch keine Bedeutung für das Zustandekommen eines hyaluronidasehemmenden Effektes, womit eine Bedeutung für andere, bisher unbekannte Effekte aber nicht ausgeschlossen ist.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß von Roßkastanienextrakt-, Rutin- und Azulenbädern, sowie von einer Kombination dieser drei Einzelkomponenten auf den Katecholamingehalt der Nebenniere bestimmt. In allen vier Versuchsreihen konnte eine Beeinflussung im Sinne einer Nebennierenmarkaktivierung festgestellt werden, wobei die einzelnen Stoffe ein unterschiedliches Verhalten zeigten. Auch resultieren die Werte nach Applikation des Gesamtbades nicht aus den Werten der Einzelkomponenten. In jedem Falle war jedoch eine Neubildung wie auch eine Ausschüttung von Katecholaminen nachweisbar, wobei die Bäder mit der Kombination der untersuchten Stoffe die stärkste Differenz zwischen Anstieg und Abfall aufwies. Aus dem gefundenen Verhalten wird unter Heranziehung bereits vorliegender Arbeiten anderer Autoren vermutet, daß die untersuchten Stoffe in einer Badeapplikation eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität bewirken, die von anderer Seite auch nachgewiesen werden konnte. Bestimmungen des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere zeigen, daß sämtliche Substanzen bei perkutaner Badeapplikation zu einem Abfall des Ascorbinsäuregehaltes führen. Hierdurch wird eine Aktivierung auch der Nebennierenrinde nachgewiesen, die jedoch nach bisher vorliegende Untersuchungen keine Bedeutung für das Zustandekommen einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität haben dürfte.

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
- 2) Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 3) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Arzneimittelforsch. 9, 576 (1959)
- 4) Mathies, H., Biechele, I. u. Hartmann, M.: Ärztl. Forsch. im Druck
- 5) Mathies, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 6) Mathies, H.: Med. Mschr. 10, 685 (1958)
- 7) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk.
5, 503 (1958)
- 8) Domenjoz, R.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 225, 14 (1955)
- 9) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
- 10) Mathies, H.: Arch. int. Pharmacodyn. im Druck
- 11) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmidt, D.: Med. Exp.
1, 64 (1959)
- 12) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 13) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 14) Schlierf, G.: Diss. München 1959
- 15) Mathies, H.: Med. Mschr. 12, 791 (1957)
- 16) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 17, 375 (1958)
- 17) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 582 (1958)
- 18) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 19) Schub, T.: Diss. München 1959
- 20) Mathies, H.: VI. Internationaler Kongreß f. universelle Moor-
forschung, Brüssel und Spa 1958
- 21) Mathies, H. u. Gareissen, G.: Med. Klin. im Druck
- 22) Mathies, H., Helmbold, E.M. und Solhdju, H.: in Vorbereitung
- 23) Giggelberger, H.: Dtsch. med. Wschr. 78, 1439 (1953)
- 24) Giggelberger, H. und Kleibel, F.: Klin. Wschr. 31, 475 (1953)
- 25) Karrer, Usteri u. Camerino: Helvet. Chim. Acta 27, 1422 (1944;
zit. Pantlitschko, U. u. Kaiser, E.:
Biochem. Zschr. 322, 137 (1951)
- 26) Böhme, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 27) Mathies, H.: Med. Klin. 52 1676 (1957)
- 28) Brüggemann, J., Karg, H. u. Käppeler, O.: Vitamine u. Hormone
7, 200 (1956)

Herrn Professor Dr. W. Seitz möchte ich für die Überlassung des Themas und Übernahme des Referates danken.

Herrn Dr. H. Mathies danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Ratschläge während der Versuche und während der Abfassung der Arbeit. Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich danke ich für die Bearbeitung der statistischen Auswertung.

Am 28. Juni 1930 wurde ich in Yazd /Iran geboren. In "Marker's School" in Yazd habe ich bis zur 8. Klasse persisch gelernt. Anschließend ging ich 1945 nach Indien, wo ich 1949 in "Master's High School" in Bombay meine Schulabschlußprüfung (S.S.C.) ablegte. Ich begann mein Studium am "Jay Hind College" zu Bombay an der Universität Bombay. Dort machte ich 1952 die Inter-Science-Prüfung und studierte dort noch zwei Semester Chemie und Physik bis Jr.B.Sc..

Im Sommersemester 1953 begann ich das Medizinstudium an der Universität Göttingen, wo ich nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung ablegte und insgesamt sechs Semester lang blieb. Dann setzte ich mein klinisches Studium für zwei Semester in Freiburg /Brg. fort. Anschließend ging ich an die Universität München, wo ich nach weiteren drei Semestern im Februar 1959 das medizinische Staatsexamen ablegte.

